麻沸散之藥理學研究

蔡輝彥　康慶川　陳玉芳　葉豐次　謝明村

中國醫藥學院
藥理學科　中國藥學研究所

摘　要

麻沸散乃我國古代名醫華佗所創，用於外科手術的麻醉方。根據文獻記載，其處方組成不一。中國名醫良方新解所記載的麻沸散(MFS-1)，其組成為曼陀羅、川烏、草烏、蟾酥；中國醫學史圖鑑的麻沸散(MFS-2)含有曼陀羅、草烏、白芷、當歸、川芎、天南星等藥物；華佗神方秘傳的麻沸散(MFS-3)是由羊躑躅、當歸、茉莉花根、石菖蒲等藥物組成，而張驥的後漢書補註所載的麻沸散組成與華佗神方秘傳同。

本研究以三個不同的處方 MFS-1、MFS-2、MFS-3，依其組成比率，各以 50％酒／水抽取，經濃縮乾燥後進行試驗，得初步結果如下：

一、口服半數致死量 LD50，MFS-1 約 6.2g／kg，而 MFS-2、MFS-3 則大於 20g／kg。

二、麻沸散的三種不同方中，MFS-1 顯現較強的鎮痛效應，對熱刺激、醋酸的扭體反應及福馬林的後期反應均呈現抑制作用；MFS-2 則僅對醋酸扭體反應及福馬林之後期反應有抑制作；MFS-3 則無鎮痛之效果。至於局部麻醉作用以 MFS-1 最強。

三、麻沸散的三種不同處方，皆可延長 pentobarbital 誘發之睡眠時間。但對於 strychnine，picrotoxin 及 pentylenetetrazol 所致之痙攣則無抑制作用。

四、麻沸散的三種不同處方中，MFS-1 則有輕微的升壓反應。三者對於離體心房的收縮力及速率均有增強作用。

由以上結果得知，中國名醫良方新解、中國醫學史圖鑑、華佗神方秘傳的麻沸散 MFS-1、MFS-2、MFS-3，其藥理作用並未如文獻記載的神奇有效，可見這些麻沸散並非華佗原來的處方。雖然麻沸散沒有全身麻醉作用，但是 MFS-1、MFS-2 對周邊疼痛有明顯鎮痛效果，MFS-1 有較強之局部麻醉作用，故麻沸散在臨床上仍應有其實用之價值，唯使用時須考慮其對於心臟血管之不良影響。

關鍵詞：麻沸散．鎮痛．麻醉

前　言

十七世紀初葉，由於沒有鎮痛及麻醉藥，醫師在施行手術時，須與患者搏鬥，先將患者以繩綑綁後，才能順利施行手術，當時的人曾試用各種方法來減輕患者痛苦。埃及和希臘醫生於手術前使用顛茄作爲鎮痛劑，亦曾有人使用 Mandragora 行口服及直腸灌注以麻醉及止痛。Mandragora 爲茄科植物，其性能與顛茄同[1]，唯此些藥品均未能達到良好效果。

自從 1800 年 Davy 發現笑氣有鎮痛和麻醉作用，1806 年 Serturner 由鴉片中提煉出嗎啡(Morphine)[2]以後，麻醉藥物的發展便一日千

里。到目前爲止，已有許許多多麻醉鎮痛藥的發現，但仍然無法求得一合乎理想的麻醉藥。我中華民族歷史悠久而文化昌明，藥石刀圭之術發軔極早，歷時彌久而經驗豐富，早在數千年前江湖上就流傳一些迷魂之藥物，如「雞鳴盜魂香」，或許是吸入性麻醉劑的一種，而「見血封喉」，則又可能是一種肌肉鬆弛劑。由此可知，我國之麻醉藥物確已早有相當的成就。

我國最早將藥物使用於外科手術麻醉者，據歷史記載是華佗的麻沸散。後漢書，華佗傳：「華佗……精於方藥，處齊不過數種，心識分銖不假稱量，針灸不過數處，若疾發結於內，針藥所不能及者，乃令先以酒服麻沸散，既醉無所覺，因剖破腹背，抽割積聚，若在腸胃，則斷腸滌洗，除去疾穢，既而縫合，傅以神膏，四五日創癒，一月之間皆平復[3]。」三國志，華佗傳記載：「華佗……又精方藥，其療疾合湯，不過數種，心解分劑不復稱量，煮熟便飲，語其節度舍去陬癒。若當灸不過一兩處，每處不過七八壯，病亦應除。若當針亦不過一兩處，不針言當引某許，若至語人，病者言已到，應便拔針，病亦行差。若病結積在內，針藥所不能及，當須剖割者，便飲其麻沸散，須臾便如醉死無所知。因破取，病若在腸中，便斷腸滌洗，縫腹膏摩，四五日差，不痛，人亦不自寤，一月之間即平復矣[4]。」

這是歷史上較早的進行全麻下外科手術的記載，然而，“麻沸散”究竟由那些藥物組成，卻不得而知。後人曾多有力圖考證其藥物，重組其方劑，但是由於種種原因，麻沸散的主要藥物是什麼，仍然是有待商確的問題。而文獻中，有關麻沸散的組成記載如下：

1. 中國名醫良方新解華佗痲醉方：曼陀羅三錢，川烏七分，草烏七分，蟾酥二分，內服水酒各半[5]。
2. 中國醫學史圖鑑記載：麻沸散的處方是曼陀羅一斤，生草烏、香芷、當歸、川芎各四錢，天南星一錢，共六味製成[6]。
3. 唐・孫思邈華佗神方秘傳：華佗神方的麻佛散，專治病人腹中癰結……服此能令人麻醉，忽忽不知人事，任人劈破，不知痛癢，羊躑躅三錢，茉莉花根一錢，當歸一兩，菖蒲三分，水煎服一碗[7]。
4. 張驥後漢書補注(1935)：麻沸散用羊躑躅三錢，茉莉花根一錢，當歸三兩，菖蒲三分，水煎服一碗[8]。

從文獻中發現有關麻沸散的記載，可能都不是華佗原來的處方，但是能流傳這麼久，想必也有其存在的價值。本論文擬以現代藥理學之技術，將古籍收載之麻沸散，驗證確實之藥理作用，評估其在臨床上之麻醉效果，以提供實際應用之參考。

材料與方法

一、實驗材料之製備

本實驗係依照中國名醫良方新解、中國醫學史圖鑑、華佗神方秘傳等書所記之麻沸散，其組成如下表：

麻沸散	組　　成	出　　典
MFS-1	曼陀羅三錢　川烏七分　草烏七分　蟾酥二分	中國名醫良方新解
MFS-2	曼陀羅一斤　生草烏四錢　白芷四錢　當歸四錢　川芎四錢　天南星一錢	中國醫學史圖鑑
MSF-3	羊躑躅三錢　茉莉花根一錢　當歸一兩　菖蒲三分	華陀神方秘傳

藥材依各處方組成比率，用百分之五十的酒精水溶液當溶媒，於90℃恆溫水中，連續抽提四次。收集全部抽取液過濾混合於50°C下減壓濃縮至乾燥，得三個麻沸散處方MFS-1, MFS-2, MFS-3之粗抽取物，於實驗前依各實驗的需要配製使用。

二、急性毒性實驗

本實驗使用體重18～25公克之ICR系雄性小白鼠，測定藥物由口服給藥後，連續觀察72小時，並記錄其中毒及死亡情形。依Litchfield和Wilcoxon方法[9]，求得可使實驗動物一半死亡之劑量及其95%可信度。

三、鎮痛實驗

1. 熱板法

使用體重18～25公克之雄性小白鼠，將小白鼠放置在鎮痛實驗的定溫(55±0.5℃)裝置上HOT PLATE ANALGESIA METER (MUROMACHI KIKAI MK-350)，並罩以透明壓克力盒，實驗前，先測出給藥前之反應時間(Latency)

，五分鐘後，再測一次反應時間；二次反應時間差在五秒以內者，篩選出供作本實驗。

實驗組口服給予麻沸散各1g / kg，30分鐘、50分鐘、70分鐘及90分鐘後，各測一次反應時間，對照組給予相同量之去離子水。

2. 醋酸扭體法

使用體重18～25公克之雄性小白鼠，腹腔注射1%之醋酸溶液(0.1ml / 10g)，五分鐘後觀察並記錄小白鼠之重複腹部肌肉收縮所伴隨之扭體反應(Writhing response)次數十分鐘[10]。

實驗組口服給予麻沸散各1g / kg，1小時後，測定實驗組對於扭體反應(Writhing response)之抑制情形，對照組則給予相同量之去離子水。

3. 福馬林法

使用體重18～25公克小白鼠，用微量注射器在其右後腳背皮下注入20μl的1%Formalin / Saline，觀察小鼠舔或咬其右後腳所花的時間，每五分鐘記錄一次結果，總共記錄40分鐘。結果發現在0～5分鐘及15～30分鐘有較明顯的舔或咬右後腳之行爲[11]。

實驗組口服給予麻沸散各1g / kg，經一小時後，在其右後腳背皮下注入同量之Formalin，觀察記錄0～5分鐘及15～30分鐘舔或咬其右後腳所花的時間。對照組給予相同量之去離子水。

四、局部麻醉實驗

選取體重大約300～350公克的天竺鼠，剃除背部毛髮而露出其皮膚，在背部近中心處，選擇二處以針刺時有反應的部位，在該處以皮內注射法將麻沸散溶液0.1ml(0.1 g / ml saline)注入，並注意藥液不可外溢，且在皮膚內不可使其擴散太廣，然後用墨水在注射部位作記號，每間隔五分鐘在各注射部位，每3～5秒刺激一次，刺激6次，將有無反應之次數記錄下來[12]。對照組則注入同量之生理食鹽水。

五、對中樞神經的影響

1. 對pentobarbital sodium所誘發的睡眠時間之影響

使用體重18～22公克之雄性小白鼠，實驗組口服給予麻沸散1g / kg，對照組給予同量之去離子水，一小時後，腹腔注射Pentobarbital sodium 50 mg /kg誘發睡眠，觀察並記錄從注射pentobarbital sodium後，至小白鼠之正向反射(Righting Reflex)消失的時間(即Onset)，及正向反射消失時間至恢復時間(即Sleeping time)。

2. 對中樞神經興奮劑引起的痙攣之影響

使用體重18～22公克之雄性小白鼠，實驗組口服給予麻沸散1g / kg，給藥後一小時，再給各種中樞神經興奮劑，Picrotoxin (10 mg / kg，I. P.),Strychnine (2 mg / kg， I.P.)及Pentylenetetrazol (100mg / kg， I. P.)，觀察並記錄誘發小白鼠陣發性痙攣(Clonic convulsion)的發作時間(即Onset)，及陣發性痙攣至強直性痙攣(Tonic convulsion)時間(即死亡時間)。對照組則給予同量之去離子水。

六、對心血管之影響

1. 對血壓的影響

使用200～250公克之大白鼠，以Urethane (1.35 g/kg)腹腔注射麻醉後，游離出左股動脈和右股靜脈，各插入聚乙烯管(Polyethylene tubing內徑0.38mm，外徑1.09mm)，左股動脈插管內充滿Heparin 0.1 mg/kg Saline，另一端藉Pressure transducer接入Minipolygraph (NIHON KOHDEN RM-6100)，以記錄血壓之變化。等血壓平穩後，由右股靜脈給藥。

實驗組給予用生理食鹽水配製的麻沸散100 mg/kg，先離心後取上清液給藥，對照組則給予同量之生理食鹽水。

2. 對離體右心房的影響

使用體重200～250公克的大白鼠，以木棒從後腦擊昏，打開胸腔取出心臟，置於通有氧氣之Krebs-Ringer氏液中，用手指擠出心室內血液，洗淨，切除心室，摘取右心房，以線繫於右心房二端，將此標本置於含10毫升Krebs-Ringer氏液之Magnus氏器官槽(Organ bath)內，槽內並通入氧氣，藉循環式水浴槽將器官槽內溫度維持在37±0.5℃。藉Force-Displacement Transducer

(NIHON KOHDEN SB-IT)接Mini-Polygraph (NIHON KOHDEN RM-6100)之記錄器記錄右心房收縮速率。心房懸掛張力維持在1.0克左右，待心房收縮速率平穩後(十分鐘內收縮速率改變不超過±5次/分)給藥。

實驗組給予麻沸散濃度爲0.1 mg/ml，對照組給予同量之生理食鹽水。

3. 對離體左心房的影響

使用體重200～250公克的大白鼠，以木棒從後腦擊昏，打開胸腔取出心臟，置於通有氧氣之Krebs-Ringer氏液中，用手指擠出心室內血液，洗淨，切除心室，摘取左心房，以線繫於左心房二端，將此標本置於含10毫升Krebs-Ringer氏液之Magnus氏器官槽(Organ bath)內，槽內並通入氧氣，藉循環式水浴槽將器官槽內溫度維持在37±0.5℃。以白金爲電極，接Electronic Stimulator (NIHON KOHDEN MSE-3R)作電刺激，藉Isotonic Transducer (NIHON KOHDEN TD-112S)接入Mini Polygraph (NIHON KOHDEN RM-6100)之記錄器記錄左心房收縮振幅。心房懸掛張力維持在1.0克左右，待左心房收縮振幅平穩後給藥。

實驗組給予麻沸散濃度爲0.1 mg/ml，對照組給予同量之生理食鹽水。

4. 對離體血管的影響

使用體重200～250公克的大白鼠，以木棒從後腦擊昏，打開胸腔取出主動脈，置於通有氧氣之Krebs-Ringer氏液中，清洗，並摘取血管，以螺旋方式剪開血管，以線繫於血管二端，將此標本置於含10毫升Krebs-Ringer氏液之Magnus氏器官槽(Organ bath)內，槽內並通入氧氣，以循環式水浴槽，將器官槽內溫度維持在37±0.5℃。藉Force-Displacement Transducer (NIHON KOHDEN SB-IT)接入MiniPolygraph (NIHON KOHDEN RM-6100)之記錄器記錄血管收縮張力。血管懸掛張力維持在1.0克左右，待血管張力穩定後給藥。

實驗組給予麻沸散濃度爲0.1 mg/ml，對照組給予同量之生理食鹽水。

七、實驗結果之統計分析

本研究結果的數據，以Unpaired Student's t-test或Paired Student's t-test方法統計之，以分析其間差異的顯著性，凡P值小於0.05時，則認爲其差異有統計意義。

結　果

一、急性毒性實驗及中毒症狀之觀察

小白鼠口服麻沸散MFS-2、MFS-3劑量高至20 g/kg，觀察72小時仍未見死亡，只見活動性稍微減少。而口服MFS-1的小白鼠在72小時內一半死亡劑量(LD50)約爲6.2g，其95%可信度在5.97～6.43之間，如表-1所示，小鼠除活動性減少外，亦見步履不穩、震顫、呼吸急促等現象。

Table 1. Acute toxicity of MFS (P.O.) in mice.(Litchfield and Wilcoxon method)

	MFS-1	MFS-2	MFS-3
LD50(g/kg)	6.2	>20	>20
95%Confidence Limit(g/kg)	5.97～6.43	—	—

二、鎮痛實驗

1. 小鼠熱板法

如圖-1所示，小白鼠口服麻沸散MFS-1劑量1g/kg，在30分鐘及70分鐘時，對熱板法實驗有延遲反應的作用，P值小於0.05。而同劑量之MFS-2及MFS-3則無明顯的作用。

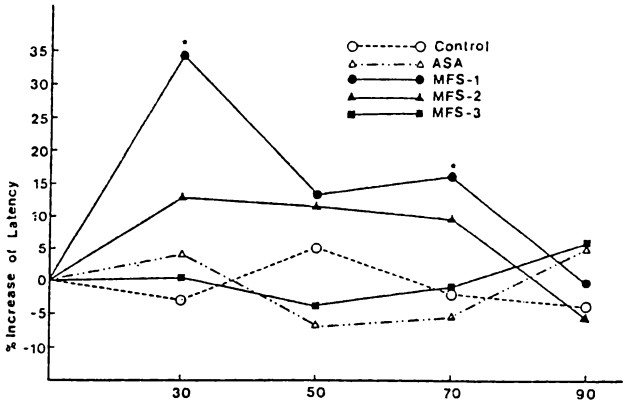

Fig.1 The effect of MFS on the hot plate test.
MFS were administered (p.o.) 60 min before test, respectively. Each point represents the mean of response time (n=10). Significant differences between control and drug treated groups are indicated by *p<0.05.

2. 醋酸法

如圖-2所示，小白鼠口服麻沸散MFS-1、MFS-2，劑量1g/kg對醋酸所誘發的扭體反應(Writhing Response)有明顯抑制的效果，P值小於0.001，其保護率分別達到37.10%、及52.34%。而同劑量之MFS-3作用較不明顯，保護率僅達11.71%。

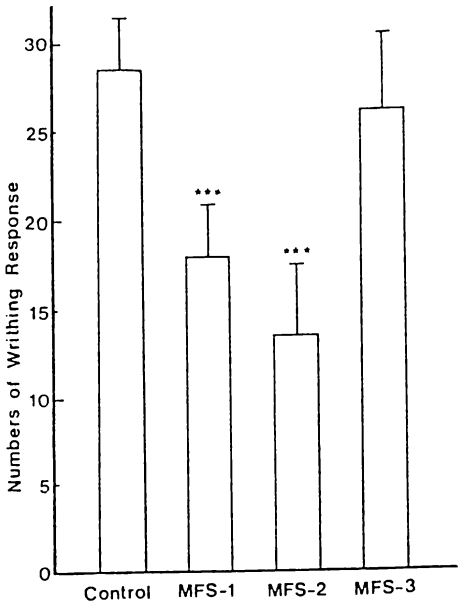

Fig.2 The effect of MFS on the acetic acid-induced writhing response.
MFS were administered (p.o.) 60 min before acid, respectively. Each value represents the mean±S.E.(n=10). Significant differences between control and drug treated groups are indicated by ***p<0.001.

3. 福馬林法

如圖-3所示，小白鼠口服麻沸散MFS-1、MFS-2，劑量1g/kg，對福馬林引起疼痛的第一期沒有明顯的抑制作用，而對第二期則有明顯的抑制效果，其P值均小於0.001及0.01。相同劑量的MFS-3對福馬林引起的第一期及第二期疼痛，均沒有明顯的抑制作用。

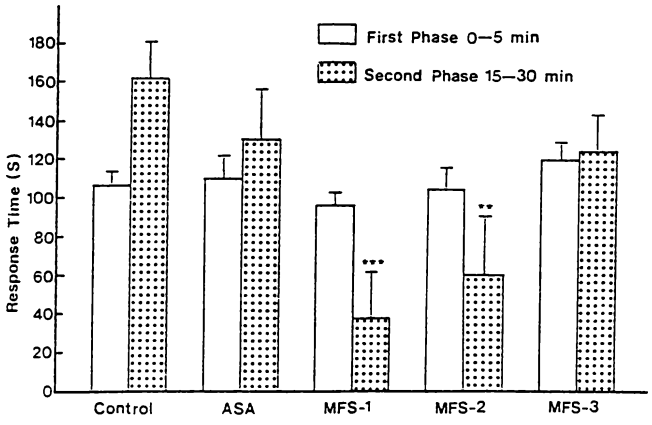

Fig. 3 The effect of MFS on the formalin-induced pain response. The open bars represent the response time of first phase (0-5 min), while pointed bars represent the time of second phase (15-30 min). MFS were administered (p.o.) 60 min before formalin, respectively. Each value represents the mean±S.E.(n=10). Significant differences between control and treated groups are indicated by **p<0.01 or ***P<0.001.

三、局部麻醉作用

如圖-4所示，麻沸散局部給予天竺鼠背部皮下10mg/site，結果以MFS-1產生的局部麻醉作用最強，MFS-2稍有局麻作用，而MFS-3則無局麻效果。

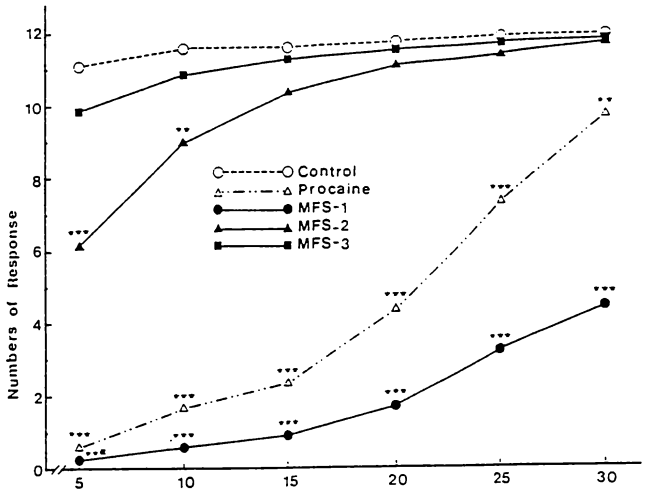

Fig.4 The effect of MFS on the local anesthesia test.
MFS were administered (p.o.)60 min before test, respectively. Each point represents the mean of response numbers (n=10). Significant differences between control and drug treated groups are indicated by **p<0.01 or ***p<0.001.

四、對中樞神經的顯響

1. 對 Pentobarbital sodium 所誘發的睡眠時間之影響

如圖-5所示，小白鼠口服 MFS-1、MFS-2、MFS-3，劑量 1g / kg，對於 Pentobarbital所誘發的睡眠時間，均有明顯延長的作用，其P值均小於0.05，而對於睡眠的誘導時間(onset)，則僅有 MFS-2 有明顯縮短的現象，P 值小於 0.001。

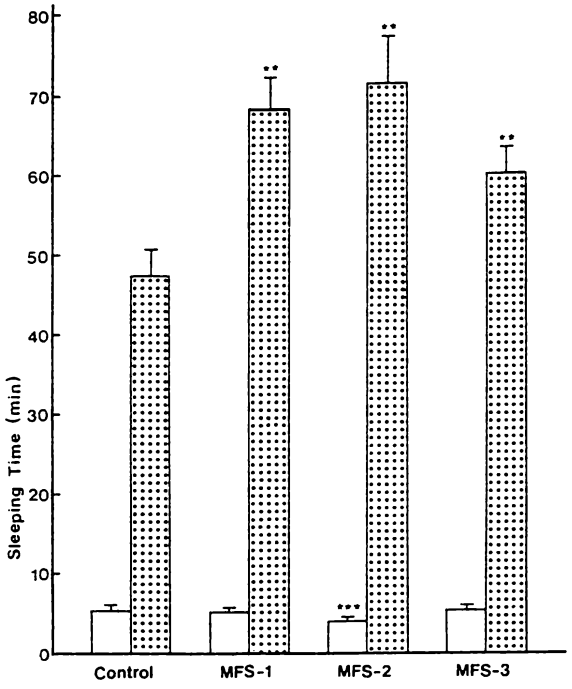

Fig.5 The effect of MFS on the pentobarbital-induced sleeping response.
The open bars represent the response time of onset, while pointed bars represent the time of duration. MFS were administered (p.o.) 60 min respectively before pentobarbital. Each value represents the mean±S.E. (n=10). Significant difference between control and treated groups are indicated by **p<0.01 or ***p<0.001.

2. 對中樞神經興奮劑引起的痙攣之影響

如圖-6所示，小白鼠口服麻沸散 MFS-3，劑量 1g / kg，對於 Strychnine 所誘發的痙攣現象，有縮短強直性痙攣發作而死亡的時間，相同劑量的 MFS-1、MFS-2 則沒有明顯的抑制作用。

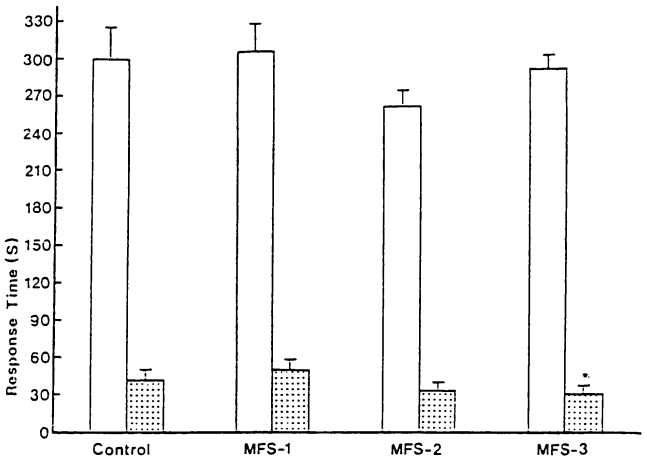

Fig.6 The effect of MFS on the strychnine-induced convulsion in mice.
The open bars represent the response of onset, while pointed bars represent the time from onset to death. MFS were administered (p.o.) 60 min before strychnine, respectively. Each value represents the mean±S.E. (n=10). Significant differences between control and treated groups are indicated by*p<0.05.

如圖-7所示，小白鼠口服麻沸散 MFS-1、MFS-2、MFS-3，劑量 1g / kg，對於 Picrotoxin 所誘發的痙攣現象，均沒有明顯的作用。

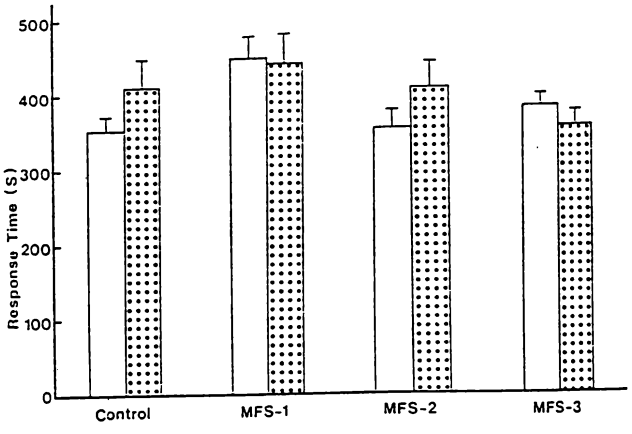

Fig.7 The effect of MFS on the picrotoxin-induced convuision in mice.
The open bars represent the response time of onset, while pointed bars represent the time from onset to death. MFS were administered (p.o.) 60 min before strychnine, respectively. Each value represents the mean±S.E.(n=10).

如圖-8所示，小白鼠口服麻沸散MFS-2，劑量1g/kg，對於Pentylenetetrazol所誘發的痙攣發作時間及強直性痙攣發作而死亡的時間有縮短的現象，而相同劑量的MFS-1、MFS-3則沒有明顯的作用。

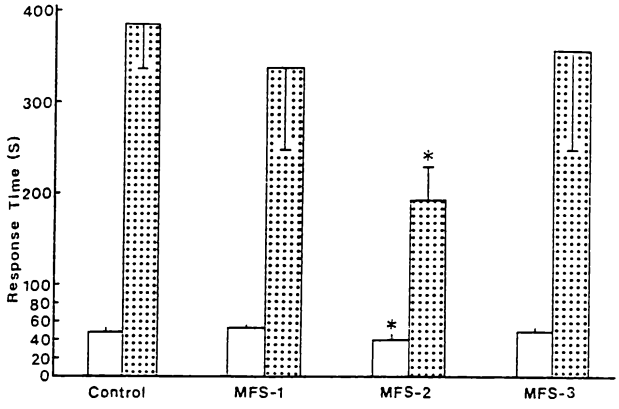

Fig.8 The effect of MFS on the pentylenetetrazol-induced convulsion in mice.
The open bars represent the response time of onset, while pointed bars represent the time from onset to death. MFS were administered (p.o.) 60 min before pentylenetetrazol respectively. Each value represents the mean±S.E. (n=10). Significant differences between control and treated groups are indicated by *p<0.05.

五、對心血管之影響

1. 對於麻醉大白鼠血壓的影響

如圖-9所示，麻醉大白鼠血管內給予麻沸散MFS-1、MFS-2，劑量100mg/kg，有短暫性降壓作用，而同劑量之MFS-3則有輕微升壓現象。

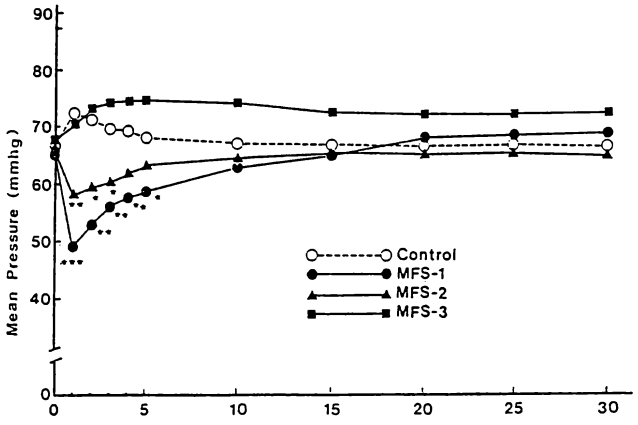

Fig.9 The effect of MFS on the artery blood pressure.
MFS were administered (i.v.) at time zero respectively. Each point represents the mean of blood pressure (n=10). Significant differences between control and drug treated groups are indicated by *p<0.05, **p<0.01 or***p<0.001.

2. 對離體右心房收縮速率的影響

如圖-10所示，MFS-1、MFS-2及MFS-3，濃度爲0.1mg/ml，對於大白鼠離體右心房的收縮速率，均有明顯增快的作用。

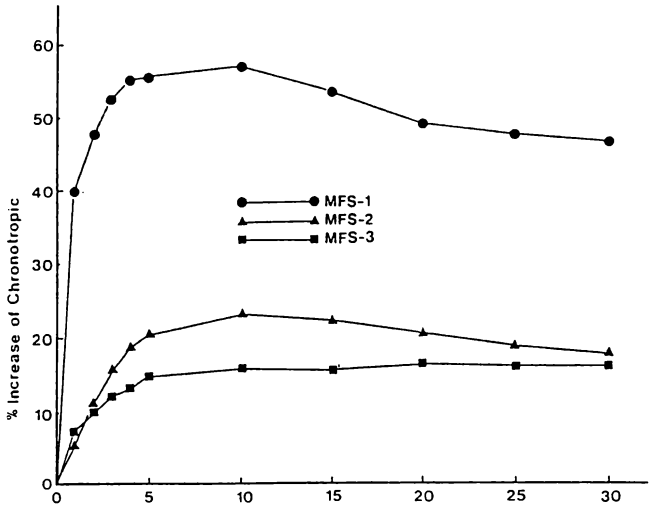

Fig.10 The effect of MFS on the rat isolated atria.
MFS were administered (i.v.) at time zero, respectively. Each point represents the mean of percentage increased in heart rate.
%increase in heart rate=〔(postreat.-pretreat.) heart rate / heart rate of pretreatment〕×100

3. 對離體左心房收縮振幅的影響

如圖-11所示，麻沸散MFS-1、MFS-2及MFS-3濃度爲0.1mg/ml，對於大白鼠離體左心房的收縮振幅，均有明顯加強的作用。

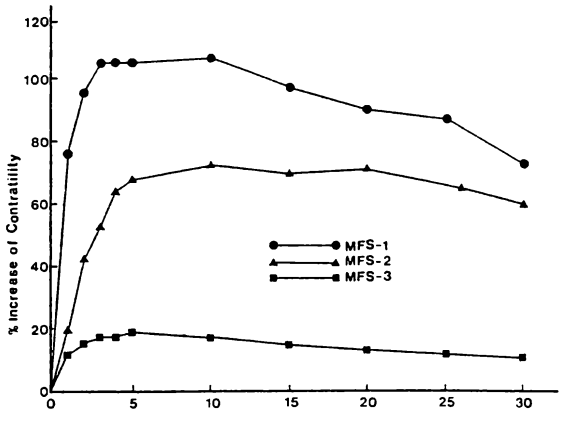

Fig.11 The effect of MFS on the rat isolated atria.
MFS were administered at time zero, respectively. Each point represents the mean of percentage increased in contractility.
% increase in contractility=〔(postreat.-pretreat.) contractility / contractility of pretreatment〕×100

4. 對離體血管張力的影響

如圖-12所示，麻沸散MFS-1濃度爲0.1mg/ml，對於大白鼠離體血管的張力，有明顯加強的作用，而相同濃度的MFS-2及MFS-3，則沒有明顯的影響。

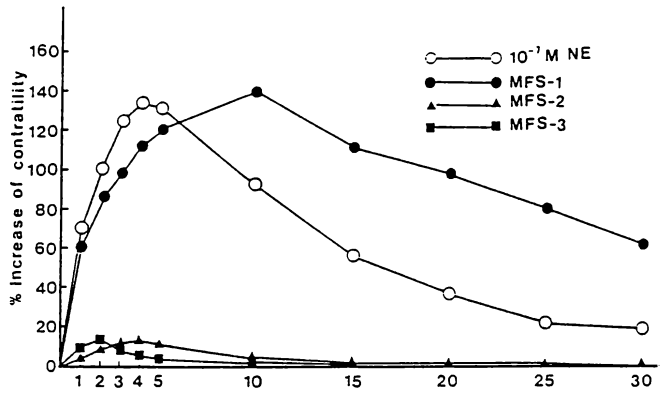

Fig.12 The effect of MFS on the tension of blood vessel. MFS were administered at time zero, respectively. Each point represents mean of percentage increased of blood vessel tention.
% increase in vessel tension = 〔(postreat. -pretreat.) / contractility of pretreatment〕×100

討　論

有關文獻記載麻沸散處方的眞僞問題，根據考證結果，中國名醫良方新解華佗麻醉方中含有曼陀羅、川烏、草烏、蟾酥，而就這處方所組成的藥物，在中國藥學史上，根據藥物被應用、藥名出現的時間、正式列藥學書籍本草書的年代來探討，便知這絕不是原來華佗麻沸散的處方，茲論述如下：

(1)曼陀羅：本藥在藥物學本草書上，最早的記載是在明李時珍萬曆十八年(西年1590年)刊印的本草綱目卷十七、草之六，毒草類。在醫書上，最早記載的是宋·禦藥院方，金·張子和：儒門事親，及明·胡濙：胡生簡易方等之方劑曾予引用。

(2)草烏：從本經至唐·千金方、千金翼方的古本草和方書，只稱烏頭，並無川烏、草烏之分，至宋以後，方書中才見草烏之名，如簡易方、宋氏集驗方、本事方……等等，在本草書上則至本草綱目始有草烏之名，漢、唐時代根本就沒有草烏頭之名，故草烏不可能是麻沸散的主藥。(15)

(3)蟾酥：後漢以前的本草書並沒有蟾酥記載，直到唐朝的藥性論始有收錄，且至宋朝本草衍義才稱名爲“蟾酥”(14)。

中國醫學史圖鑑記載的麻沸散，處方組成是曼陀羅、生草烏、香白芷、當歸、川芎、天南星，此方亦非華佗原方，其中曼陀羅、川烏、草烏的理由同上，而天南星即本草虎掌也，圖經本草，蘇頌曰：「小者名由跋，古方多用虎掌，不言天南星，南星近出唐人中風痰毒方用之，乃後人採用，別立此名爾」(15)。天南星之名在方論書中始見於唐朝中風痰毒方，本草書上則始於開寶本草。曼陀羅、草烏都是後世才用的藥品，天南星亦爲唐、宋以後才出現的藥名，後漢時並未有記載，華佗時代並沒有這三種藥名。據此推論，此方自然不是後漢時期的產物。

唐·孫思邈華佗神方秘傳華佗神方的麻沸散，含有羊躑躅、茉莉花根、當歸、菖蒲等藥物，根據湘潭師範學院中國科技史研究室萬方先生的考証(8)，華佗神方秘傳一書，在清以前歷代書志中均不見著錄，至1920年經上海古書保存會沈驥作序，並於1922年印行後，世人才知有此一書，而此書又是清朝以後的人所編，假託漢·華佗撰，唐·孫思邈所集。華佗神方秘傳的麻沸散與清·趙學敏串雅內編“換皮麻藥”的組成及服法全同，華佗神方秘傳的麻沸散乃引自串雅內編的“換皮麻藥”，在引錄時，爲附會後漢書·華佗傳，將方名改爲“麻沸散”。

張驥後漢書補注的麻沸散用羊躑躅、茉莉花根、當歸、菖蒲等藥，此方與串雅內編的“換皮麻藥”方全同，惟當歸“一兩”作“三兩”，方名與華佗神方秘傳相同，而根據萬方先生的考證，張驥乃引自華佗神方秘傳而爲後漢書作補注。

根據三國志及華佗神方秘傳的記載，口服麻沸散即有全身麻醉的效果，然而在口服劑量逐漸增加時，發現MFS-1在達到半數致死的劑量(LD50)，仍然沒有全身麻醉的效果，而MFS-2、MFS-3的劑量超過10g/kg，也未出現全身麻醉的作用。由此可知，現今存在的麻沸散，其麻醉作用並未如文獻記載的有效。MFS-1、MFS-2、MFS-3三方中均採用曼陀羅，而

MFS-2中所用之量爲三者中最多者，其毒性並未顯現最大；而MFS-1方中之蟾酥，含有有效成分蟾酥靈是已知具有麻醉的作用[14]，故三方中MFS-1之毒性最大，可能與蟾酥之組成有關。

麻沸散雖然沒有全身麻醉的作用，但是，如果具有良好的鎭痛效果，也可以作爲外科手術的鎭痛藥。而熱板法、甩尾法和壓尾法經常被使用爲篩選和研究Narcotic類鎭痛藥的方法，甩尾法是使用強烈的溫度刺激所造成的疼痛，而甩尾反應是由於脊髓反射的結果[16]。實驗結果僅有MFS-1對熱板法實驗稍有抑制的現象，其他則均沒有明顯抑制的作用。由此可知，麻沸散對於反射性疼痛沒有良好的鎭痛效果，也就是說，麻沸散並不適合單獨使用於大型外科手術的麻醉藥。

醋酸扭體實驗是爲篩檢周邊鎭痛藥物的方法之一[10]，而MFS-1、MFS-2有明顯的抑制作用，顯示MFS-1、MFS-2可能有周邊的鎭痛效果。Formalin是誘導周邊疼痛的理想工具，其在小白鼠足蹠所誘發的疼痛有兩期，前期爲0～5分鐘，後期爲15～30分鐘，所誘導出來的致痛物質，前期主要爲Substance P，而後期爲Histamine、Serotonin、Prostaglandin E_2、Bradykinin[11]。實驗結果發現MFS-1、MFS-2對Formalin引起疼痛的第二期有明顯抑制的作用，則MFS-1、MFS-2可能經由抑制致痛物質而達到鎭痛效果。

MFS-1、MFS-2在扭體反應及Formalin誘發之疼痛實驗中，顯現有周邊的鎭痛作用，而MFS-3則無此作用。由其處方組成顯示，可能與蟾酥及川烏或草烏中所含之蟾酥靈、烏頭鹼、次烏頭鹼及烏頭原鹼有關[14,17,18]。

根據三國志的記載：「關羽鎭襄陽與曹仁相拒，中流矢，矢鏃入骨，佗爲之刮骨去毒」[19]。雖此說可疑，然而醫者使用當爲局部麻醉藥，而經局部麻醉實驗結果以MFS-1的皮下注射麻醉作用最強而且持續時間最長，很可能是因爲處方中含有蟾酥的緣故，而蟾酥中以蟾毒靈的局麻作用最強，其次爲華蟾毒精和華蟾毒素[20]。而MFS-3並無明顯之局部麻醉效果，如果實際使用羊躑躅，也未必很理想，根據神農本草經的記載[21]，羊躑躅，有大毒「羊食其葉，躑躅而死，故名」，故本品雖有一定之麻醉作用，但治療指數低(2.24)[8]，安全範圍窄，並非理想之藥物，故本方原組成之臨床價值，仍有待商榷。

Pentobarbital對所有的腦細胞均可引起抑制作用，尤其對腦幹之網狀活動系統作用特別敏感，在治療劑量可引起催眠作用，而中樞神經興奮劑及尿液鹼化劑可抑制或縮短Pentobarbital的作用，肝微粒體酵素之抑制劑及中樞神經抑制劑則可延長或加強Pentobarbital的作用[22]。實驗結果發現MFS-1、MFS-2、MFS-3均有延長Pentobarbital所誘發的睡眠時間，到底麻沸散是本身具有中樞神經抑制作用，還是經由抑制肝臟對於Pentobarbital的代謝速率而延長半衰期，有待進一步的探討。

Strychnine是一種中樞神經興奮劑，主要作用部位在脊髓，能阻斷突觸後抑制，爲Glycine的拮抗劑[23]，中毒時會導致所有肌肉痙攣，最後對骨骼肌的伸肌作用大於屈肌，會引起角弓反張及面部肌肉扭歪，故Strychnine的痙攣是一種強直性伸肌發作，即對稱型的痙攣。Picrotoxin爲GABA的抑制劑，是一種強力的典型延髓痙攣劑及呼吸興奮劑，主要作用部位在腦幹，可阻斷突觸前的抑制作用[24]，發生痙攣時，伸肌及屈肌尙具協調作用，故爲一種不對稱型的痙攣。Pentylenetetrazol爲GABA之拮抗劑，爲研究癲癇藥物的篩選實驗工具，其主要作用部位係於MRF（Mesencephalic Reticular Formation)[25]，直接作用於細胞膜而縮短突觸之乏興奮期[26]實驗結果發現MFS-1、MFS-2、MFS-3對於Strychnine、Picrotoxin、Pentylenetetrazol等中樞神經興奮劑所誘發的痙攣現象均沒有抑制的作用。

麻沸散雖然可延長Pentobarbital所誘導的睡眠時間，對條件反射也有抑制作用；但是麻沸散卻可加強中樞神經興奮劑引發的痙攣現象，以及明顯延長Rota Rod實驗的時間，對懸垂實驗也沒有影響；然而MFS-1及MFS-2對於醋酸引起的扭體反應和福馬林引起的疼痛反應卻有明顯抑制作用，且MFS-1具有很明顯的局部麻醉效果。由以上結果顯示，麻沸散對於周邊的作用要比對中樞神經的作用明顯。

由實驗顯示MFS-1、MFS-2具有短暫性的降血壓作用，但很快又回復正常，這可能是由於反射性的作用。又由實驗顯示，離體右心房的收縮速率、離體左心房的收縮力及離體血管的張力，均呈現增強的作用，而使血壓很快的恢復正常，這可能與處方中所含之蟾酥、川烏

、草烏等強心作用的藥物有關[17,18]，且川烏與草烏在古時爲同一種藥材，到本草綱目以後才區分爲兩種，其藥理作用大略相同，在一個處方中同時使用，有加強其藥效的用意，故臨床使用時須考慮其對心臟血管之影響。

由於臺灣市場上無法購得羊躑躅，遂以同樣稱爲鬧羊花的曼陀羅代用之，然而，羊躑躅爲杜鵑花科的植物，其鎮痛、局部麻醉、降血壓和減慢心率作用較爲明顯[22]。曼陀羅屬於茄科的植物，對中樞神經的抑制和阻斷毒蕈鹼型乙醯膽鹼受體的作用較顯著，雖同樣稱爲鬧羊花，其作用應有不同，但羊躑躅之治療指數低，臨床使用時，應考慮其毒性。

由以上可知，中國名醫良方新解、中國醫學史圖鑑、華佗神方秘傳及後漢書補注等書所記載的，有關麻沸散的處方組成，都不是華佗原來的處方，若不是自行編撰而假託華佗之名，就是引用別人的處方硬說是華佗所作。張驥後漢書補注的麻沸散乃引自華佗神方秘傳，而華佗神方秘傳的麻沸散又引自清趙學敏串雅內編的“換皮麻藥”且均爲清代以後的作品。而其藥理作用並未如文獻記載般的神奇，經實驗結果顯示，其鎮痛效果僅MSF-1、MFS-2對周邊疼痛有抑制作用，而三者均無中樞性的鎮痛作用；但MFS-1的局部麻醉作用較明顯。三個處方沒有明顯的中樞神經抑制作用，反而稍微有興奮的效果；同時也不具備肌肉鬆弛的作用；對心血管系統則以含有蟾酥、川烏、草烏等強心作用藥物的MFS-1作用最明顯；而且MFS-1、MFS-2、MFS-3均沒有全身麻醉的作用。據1982年陳家華[13]認爲麻沸散的主藥應是麻蕡，而麻蕡則早在本經已有記載[28]，若如此，則麻蕡是桑科植物大麻(Cannabis sativa L.)的幼嫩果穗，被視爲是視覺、聽覺的迷幻藥又是良好的麻醉藥，而以上三方中，無一方含有此藥，可能因大麻是一種致癮性麻醉藥[29]，故無法被廣泛應用之故。本研究中亦發現三方均無全身麻醉的作用，而現今這些後世又無法廣用於臨床。其組成令人置疑，因此，當時華佗所用之麻沸散，應該不是現今流傳之方，由本實驗應可獲得更進一步的證明。

參考文獻

1. 王學仕：實用麻醉學，大信印書館 1965；1。
2. 金華高：臨床麻醉學，國立編譯館 1975；4。
3. 宋・范曄：後漢書，列傳卷72下，總頁3818頁，商務印書館1967；72：8。
4. 晉・陳壽撰、宋・斐松之注：三國志、魏志，商務印書館 1975；29：4603。
5. 中國名醫良方新解，卷27，駝鈴出版社 1986；27；27:790。
6. 陳存仁：中國醫學史圖鑑，香港上海印書館 1968；36。
7. 唐・孫思邈輯：華佗神方秘傳，國學出版社 1978；12:419。
8. 萬方、宋大仁、呂錫琛：古方“麻沸散”考，山東中醫學報 1985；9：4。
9. Litchfield JT and Wilcoxon F, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949；96：99。
10. Taber RI, Greenhouse DD, Rendel TK and Irwmin S, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1969；29。
11. Steinar H, Ole BF and Kiell H, J. Neuroscience Methods 1985 ；14：67。
12. 蔡輝彥：藥理學實驗，協進圖書公司 1979；25。
13. 陳家驊，山東中醫學院學報 1982；6：44。
14. 中藥大辭典，上海科學技術出版社 1985；2714。
15. 宋・唐慎微：經史證類大觀本草，草部下品，正言出版社 1970；11：303。
16. Irwin S, Houde RW, Benet DR, Hendershot LC and Seevers MH, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1951；101：132。
17. 中藥大辭典，上海科學技術出版社 1985；228。
18. 中藥大辭典，上海科學技術出版社 1985；1577。
19. 晉・陳壽撰、宋・斐松之注：三國志，關張馬黃趙傳第六，鼎文出版社 1978；36：940。
20. 江西中醫學院，江西醫藥 1985；5：665。
21. 清・孫星衍、孫馮翼輯錄：神農本草經，五洲出版社 1969；3：14。
22. 蔡輝彥：實用藥理學，協進圖書公司 1979；31。
23. Johnston GAR, In The Pharmacological Basis of Therapeutics. Gilman AG Rall TW, Nies A, Taylor P(eds.), Macmillan Publishing Co., Inc. New York 1980；586。
24. Iversen LL, In Psychopharmacology, Raven Press, New York 1978；25。
25. Espline DW, Curto EM, In The Pharmacological Basis of Therapeutics. Gilman AG,Rall TW, Nies A, Taylor P(eds.), Macmillan Publishing Co., Inc. New York 1980；588。
26. Velasco F, Velasco M, Romo R, Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol 1983；56：52。
27. 中藥大辭典，上海科學技術出版 1985；973。
28. 清・孫星衍、孫馮翼輯錄；神農本草經，五洲出版社 1969；1：52。
29. 民國・中藥大辭典；商務出版社 1978；498。

THE PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF MAR-FEI-SAN(麻沸散) IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Huei-Yann Tsai, Ching-Chuan Kang, Yuh-Fung Chen,
Feng-Tsgh Yeh and Ming-Tsuen Hsieh

Department of Pharmacology and Institute of Chinese Pharmaceutical Science. China Medical College

Mar-Fei-San(麻沸散) was invented by Hua-To (華佗), a great physician of ancient China. The prescription was used as anesthetics in surgical operation. The compositions of Mar-Fei-San recorded in literatures were not the same. This research used the Mar-Fei-San (MFS-1) recorded in Chung-Kuo-Ming-I-Liang-Fang-Hsin-Chich (中國名醫良方新解), that contained Daturae Flos(曼陀羅), Aconiti Radix(川烏), Aconiti Agrestis Radix (草烏), Bufonis Venenum(蟾酥), Mar-Fei-San (MFS-2) recorded in Chung-Kuo-I-Hsueh-Shih-Tu-Chien(中國醫學史圖鑑), that contained Daturae Flos. Aconiti Agrestis Radix, Ligustici Rhizoma (芎藭), Angelicae Rhizoma(當歸), Angelicae Dahuricae Radix(白芷), Arisaematis Rhizoma(天南星) and Mar-Fei-San (MFS-3) recorded in Hua-To-Shen--Fang-Mi-Chuan (華佗神方秘傳), that contained Rhododendri Flos(羊躑躅), Angelicae Rhizoma, Jasmini Radix (茉莉根), and Acori Graminei Rhizoma(石菖蒲)。

This research prepared the three different prescriptions, MFS-1, MFS-2 and MFS-3 according to the old formulas. They were extracted with 50% alcohol, and concentrated and dried in vacuum. The results were shown below as follows：

1. Lethal dose 50 (LD50) of MFS-1 was about 6.2 g / kg, while MFS-2 and MFS-3 were both larger than 20 g / kg.
2. The thermal nociception was inhibited by MFS-1. The writhing response induced by acetic acid was inhibited by MFS-1 and MFS-2. The pain response of second phase induced by formalin was inhibited by MFS-1 and MFS-2. And MFS-1 is the most potent effect in local anesthetic action.
3. MFS-1, MFS-2 and MFS-3 all prolonged sleeping time induced by pentobarbital. However, there were no inhibition on the convulsions induced by strychnine, picrotoxin and pentylenetetrazol.
4. In cardiovascular effects, MFS-1 could enhance the tension of aorta. All of MFS could significantly enhanced the chronotropic and inotropic effects. MFS-1 and MFS-2 showed transient hypotensive effect. However, MFS-3 showed slight hypertensive effect.

According to the results shown above, the effects of Mar-Fei-San recorded in Chung-Kuo-Ming-I-Liang-Fang-Hsin-Chieh, Chung-Kuo-I-Hsueh-Shih-Tu-Chien and Hua-To-Shen-Fang-Mi-Chuan were not as good as what was recorded in the literatures. In a word, these prescriptions of Mar-Fei-San were not invented by Hua-To. Although they didn't have general anesthetic effects and did not inhibit the central nervous system significantly. MFS-1 and MFS-2 had peripheral antinociceptive effects. MFS-1 showed significant local anesthetic effect. Mar-Fei-San were valuable in clinical use, but need to be considered the side effect in cardiovascular system.